

## Описание клинических случаев семейной формы сахарного диабета HNF1A-MODY

А. А. Баранова, А. К. Овсянникова, И. В. Друк

**Резюме.** Сахарный диабет взрослого типа у молодых (MODY) представляет собой группу заболеваний, связанных с мутацией генов, приводящих к дисфункции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Известно 14 вариантов MODY, наиболее изученными являются MODY 1-5. В статье приводится описание клинических случаев MODY3, в основе которых лежит мутация гена HNF1A. Мы наблюдали две семьи, в которых пробандом были молодые девушки 26 и 25 лет соответственно. Сахарный диабет (СД) у них впервые был диагностирован в подростковом возрасте 16 лет. В дебюте заболевания у пациентки из первой семьи наблюдались жалобы неспецифического характера, глюкозурия, гипергликемия до 9 ммоль/л, HbA<sub>1c</sub> – 8%. У пациентки из второй семьи гипергликемия до 14 ммоль/л была выявлена случайно, отсутствовали жалобы. При обследовании через 10 лет после диагностики СД у обеих пациенток уровень С-пептида был в пределах референсных значений, что свидетельствует о сохранности секреторной функции поджелудочной железы. Антитела у пациентки из первой семьи были отрицательными, по сравнению с пациенткой из второй семьи (выявлено наличие антител к GAD), уровень HbA<sub>1c</sub> – 7,8% и 5,9% соответственно. Из сопутствующих заболеваний у 2 пробандов выявлен аутоиммунный тиреоидит. Из осложнений СД у обеих пациенток – диабетическая периферическая полинейропатия. Отягощенный семейный анамнез по нарушениям углеводного обмена наблюдался в двух семьях, прослеживался в трех поколениях по материнской линии. На основании возраста диагностирования СД, сохраненной секреции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, отсутствия антител, определения СД у родственников в трех поколениях высказано предположение о наличии у пациенток HNF1A-MODY. После проведения молекулярно-генетического исследования диагноз подтвержден у наблюдаемой пациентки и ее матери (семья 1) и у пациентки из семьи 2. Данные клинические случаи демонстрируют варианты течения моногенной формы СД.

Сахарный диабет взрослого типа у молодых лиц (Maturity-Onset Diabetes of the Young, MODY) – редкая форма сахарного диабета (СД), на долю которой приходится от 2% до 5% всех случаев СД [1, 2]. Показатели распространенности MODY неточны и недооцениваются в глобальном масштабе, поскольку он часто не диагностируется или неправильно классифицируется как диабет типа 1 (СД 1 типа) или диабет 2 типа (СД 2 типа) из-за сходных клинических признаков [3].

MODY – это гетерогенная группа заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленная мутациями генов, приводящими к дисфункции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и дебюту в молодом возрасте (до 35 лет) [4]. В настоящее время известно 14 типов MODY, 80% из которых обусловлены мутациями в генах ядерного фактора гепатоцитов 1- $\alpha$  (HNF1A), ядерного фактора гепатоцитов 4- $\alpha$  (HNF4A) и глюкокиназы (GCK) [3,5]. Одной из наиболее распространенных форм является HNF1A-MODY (MODY3), в основе патогенеза которой лежит нарушение секреции инсулина, снижение почечного порога для глюкозы. В некоторых странах Европы HNF1A-MODY превалирует, например, в Великобритании он составляет 62% от всех диагностированных случаев MODY [6]. Для сопоставления, распространенность HNF1A-MODY в Хорватии и Великобритании составляет 0,0066% и 3,6% случаев соответственно [7].

Каждый тип MODY требует различных стратегий ведения. Генетическая диагностика является ключом к адекватному лечению наследственных типов СД, обеспечивает правильную интерпретацию и оценку известных и новых вариантов в ассоциированных генах [3]. В данной статье мы приводим клиническое наблюдение HNF1A-MODY у пациенток с отягощенным семейным анамнезом и мутацией в гене HNF1A.

### Описание клинических случаев

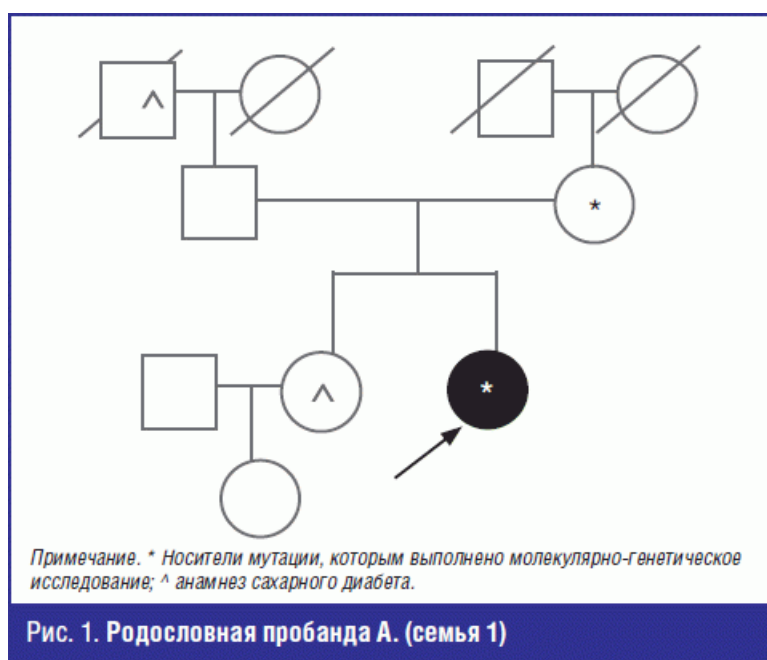
#### Семья 1

Пациентка А., 26 лет (пробанд). Обратилась на консультацию к врачу-эндокринологу с жалобами на сухость во рту. Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 15 лет у пациентки впервые выявлены нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе), были даны рекомендации по ограничению легкоусвояемых углеводов, которые пациентка строго не соблюдала. В возрасте 16 лет она обратилась к врачу в связи с появлением неспецифических жалоб: слабость, повышенная утомляемость. При обследовании было выявлено значительное повышение уровня глюкозы плазмы крови натощак (до 9,1 ммоль/л), глюкозурия (до 3 г/л в утренней порции мочи), HbA<sub>1c</sub> составлял 8,0, при отсутствии антител к глутаматдекарбоксилазе. Был диагностирован СД 2 типа, рекомендован прием метформина в дозе 1000 мг/сут. В дальнейшем пациентка не наблюдалась регулярно, практически не проводила самоконтроль, рекомендации по питанию и медикаментозной терапии строго не выполняла.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка родилась доношенной, с массой тела при рождении – 4600 г и длиной 57 см, в дальнейшем росла и развивалась соответственно возрасту. В детстве перенесла краснуху, ветряную оспу.

Наследственный анамнез отягощен по СД. Так, у матери пробанда был выявлен СД 2 типа в возрасте 39 лет (в настоящий момент возраст 53 года, индекс массы тела  $38,3 \text{ кг/м}^2$ ). Поводом для обследования матери были жалобы на сухость во рту, жажду, повышенную утомляемость, прибавку массы тела на 6 кг в течение 2 месяцев. При обследовании впервые была выявлена гипергликемия натощак и постпрандиальная гипергликемия (6,8 и 10,4 ммоль/л соответственно), глюкозурия. Длительное время она принимала метформин и глибенкламид, текущая терапия – метформин 2000 мг/сут, гликлазид МВ – 90 мг/сут, эмпаглифлозин – 25 мг/сут. За время наблюдения развилась диабетическая дистальная полинейропатия, других осложнений СД не выявлено. Кроме СД мать пациентки имеет ожирение 2-й степени, артериальную гипертензию, неалкогольную жировую болезнь печени. Ее акушерско-гинекологический анамнез включал 2 беременности, осложнившихся гестозом и завершившихся рождением двух девочек с весом при рождении 3800 г (старшая сестра пробанда) и 4600 г (пробанд). У единоутробной старшей сестры пробанда (возраст 34 года) в настоящее время нарушений углеводного обмена нет. Однако во время беременности был выявлен гестационный СД (гликемия натощак – 6,5 ммоль/л на раннем сроке беременности), разрешившийся после родов.

У бабушки пробанда по линии матери СД впервые выявлен в возрасте 58 лет, в лечении был использован метформин с достаточным контролем гликемии. Бабушка пробанда умерла в возрасте 74 лет. У дедушки по материнской линии была нормогликемия, определялось ожирение 2-й степени, в анамнезе два инфаркта миокарда, умер в возрасте 45 лет. Отец пробанда (55 лет) не имеет СД, но имеет отягощенную наследственность: у его отца в возрасте 60 лет диагностирован СД 2 типа. Таким образом, среди ближайших родственников пробанда непрерывное наследование СД прослеживается в трех поколениях по линии матери (рис. 1).



При осмотре пациентки А. общее состояние определено как удовлетворительное. Масса тела 69 кг, рост 164 см, индекс массы тела (ИМТ)  $25,6 \text{ кг/м}^2$ . Отмечено увеличение щитовидной железы (1-й степени по классификации ВОЗ). Частота сердечных сокращений 78 в минуту, артериальное давление 115/80 мм рт. ст. Периферическая чувствительность на нижних конечностях (температурная, тактильная, болевая, вибрационная) сохранена. Офтальмологический осмотр не выявил патологических отклонений. При лабораторном обследовании не было определено изменений в общих анализах крови и мочи. По данным биохимического анализа крови выявлено повышение уровня общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности, снижение липопротеидов высокой плотности. Результат анализа мочи на микроальбуминурию был в пределах нормы. Уровень С-пептида был в пределах референсных значений. Анализ на значимые антитела продемонстрировал отрицательный результат. Был выявлен субклинический гипотиреоз как проявление аутоиммунного тиреоидита (табл. 1).

| Таблица 1<br>Результаты лабораторных обследований пробанда А.<br>(семья 1) |          |                      |
|----------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------|
| Показатель                                                                 | Значение | Референсный диапазон |
| Глюкоза плазмы крови, ммоль/л                                              | 10,2     | 3,8-6,1              |
| HbA <sub>1c</sub> , %                                                      | 7,4      | 4,0-6,0              |
| Холестерин общий, ммоль/л                                                  | 7,0      | 3,7-5,2              |
| Триглицериды, ммоль/л                                                      | 3,1      | < 1,7                |
| Холестерин ЛПВП, ммоль/л                                                   | 1,18     | > 1,67               |
| Холестерин ЛПНП, ммоль/л                                                   | 4,4      | < 3,37               |
| С-пептид, нг/мл                                                            | 469      | 258-1718             |
| ТТГ, мкМЕ/мл                                                               | 4,58     | 0,4-4,0              |
| FT4, пмоль/л                                                               | 16       | 11,5-22,7            |
| FT3, пмоль/л                                                               | 5,09     | 2,6-5,7              |
| Антитела к ТПО, Ед/мл                                                      | 250      | < 5,6                |
| Креатинин, мкмоль/л                                                        | 47,5     | 53-97                |
| рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                                           | 130      | —                    |
| 1,25-ОН витамин D, нг/мл                                                   | 20,7     | 30-49,9              |
| Суточная микроальбуминурия, мг/сут                                         | 3,9      | До 40                |
| Антитела к инсулину, Ед/мл                                                 | 0        | 0-10                 |
| Антитела к глутаматдекарбоксилазе, ЕД/мл                                   | 0        | < 10,0               |
| Антитела к островковому антигену, ЕД/мл                                    | 0        | < 1:4                |
| Антитела к тирозинфосфатазе, МЕ/мл                                         | 0        | < 10                 |

Учитывая наличие СД с дебютом в подростковом возрасте, сохранение нормального уровня С-пептида за 10-летний период длительности диабета, отсутствие высоких значений гликемии при нерегулярном применении сахароснижающих препаратов (метформин), выявление дислипидемии в молодом возрасте, отягощенного наследственного анамнеза по СД, был проведен молекулярно-генетический анализ гена *HNF1A*. Принимая во внимание особенности течения диабета у пробанда и ее матери, исследование было выполнено обеим пациенткам в НИИТГПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск).

В результате у пробанда и ее матери был обнаружен ранее описанный гетерозиготный вариант *rs137853240* (*G319S*), локализованный в 319-м кодоне гена *HNF1A*. Родной сестре пробанда планируется идентичное обследование. После верификации типа СД у пациентки А. терапия скорректирована на назначение препарата сульфонилмочевины (СМ) (гликлазид МВ 60 мг) с положительным эффектом (купировалась глюкозурия, были достигнуты целевые показатели гликемии и HbA<sub>1c</sub>).

## Семья 2

Пациентка И., 25 лет (пробанд). Впервые при обследовании по поводу умеренной гипергликемии натощак и проведении перорального теста толерантности к глюкозе в 14 лет было выявлено нарушение толерантности к глюкозе, даны рекомендации по диете, режиму физических нагрузок. Пациентка рекомендаций не соблюдала. Отсутствовали жалобы как специфического, так и неспецифического характера. По данным амбулаторной карты в возрасте 16 лет на основе клинических данных был диагностирован СД 1 типа, при обследовании – гипергликемия до 14 ммоль/л, рекомендован прием метформина в дозе 1000 мг/сут. Дебют заболевания пациентка И. долгое время связывала с перенесенным психоэмоциональным стрессом (выпускные и вступительные экзамены). В 18 лет подтвержден диагноз СД 1 типа на основании получения повышенного титра антител к глутаматдекарбоксилазе (титр антител составил 56,0 МЕ), был отменен метформин, назначен НовоРapid по 4 ЕД перед основными приемами пищи. На фоне данной терапии при самоконтроле отмечались эпизоды гипогликемии до 1,3 ммоль/л 1-2 раза в неделю, сопровождавшиеся ощущением беспокойства и повышенной потливости. В 2018 г. к терапии добавлен инсулин длительного действия в дозе 2 Ед/сут. В 2019 г. пациентка находилась на лечении в ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург), уровень HbA<sub>1c</sub> – 5,3%, предположительно ввиду частых эпизодов гипогликемии, в том числе и в ночное время, было принято решение об отмене инсулина длительного действия. Пациентка старается соблюдать диету, выполняет рекомендации по питанию и медикаментозной терапии, но самоконтроль глюкозы проводит нерегулярно.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка родилась недоношенной, в 36 недель беременности, масса тела при

рождении – 2850 г, длина – 48 см, в дальнейшем росла и развивалась соответственно возрасту. В детстве перенесла ветряную оспу. Отмечает нарушения менструального цикла: менструации с 14 лет, установились не сразу, в течение около 1 года, в течение последних лет менструальный цикл регулярный на фоне приема комбинированного гормонального контрацептивного препарата (дроспиренон + этинилэстрадиол), беременностей не было.

Наследственный анамнез пациентки отягощен по СД. Согласно медицинской документации матери пробанда (на настоящий момент возраст 49 лет, индекс массы тела –  $25,6 \text{ кг/м}^2$ ) поставлен диагноз «СД 2 типа» в возрасте 40 лет, когда при случайном обследовании впервые была выявлена гипергликемия натощак  $6,2 \text{ ммоль/л}$ ,  $\text{HbA}_{1c}$  –  $6,5\%$ , дальнейшее дообследование (пероральный тест толерантности к глюкозе) подтвердило диагноз. На момент первичного обследования индекс массы тела пациентки составлял  $24,8 \text{ кг/м}^2$ . Были даны рекомендации по диете, физической активности, назначен комбинированный препарат метформин 500 мг/вилдаглиптин 50 мг 2 раза/сут. За время наблюдения развилась диабетическая дистальная полинейропатия, других осложнений СД не выявлено. Кроме СД мать пациентки имеет артериальную гипертензию, варикозную болезнь вен нижних конечностей, в 2003 г. она перенесла левостороннюю гемитиреоидэктомию с истмусэктомией по поводу папиллярного рака щитовидной железы. В настоящее время пациентка получает терапию левотироксином 100 мг/сут в режиме заместительной терапии. Ее акушерско-гинекологический анамнез включал 2 беременности, исход 1 – аборт по медицинским показаниям, исход 2 – пролонгированная беременность, осложнившаяся гестозом, угрозой прерывания и завершившаяся рождением девочки (пробанд).

Старшему брату мамы пробанда диагностировали СД в 39 лет, его текущая терапия представлена инсулинотерапией в режиме базис-болюс, течение заболевания осложнилось развитием в молодом возрасте (до 45 лет) инфаркта миокарда. У дедушки по материнской линии СД впервые выявлен в 40 лет, был осложнен развитием диабетической ретинопатии и нефропатии. В лечении использовался глибенкламид. В анамнезе пять инфарктов миокарда, умер в возрасте 70 лет. У брата дедушки был выявлен СД в 39 лет, протекал с развитием хронических осложнений СД (ретинопатия, нефропатия, полинейропатия, макроангиопатия, синдром диабетической стопы). Родная сестра дедушки также страдала СД с дебютом в 40 лет. Отец пробанда (55 лет) не имеет СД, но есть отягощенная наследственность: у его отца в возрасте 65 лет диагностировано ожирение и СД 2 типа, успешно контролируемый приемом метформина 1 г/сут. Таким образом, среди прямых родственников пробанда непрерывное наследование СД прослеживается в трех поколениях по линии матери (рис. 2).



При осмотре пациентки И. общее состояние определено как удовлетворительное. Масса тела 50 кг, рост 158 см, индекс массы тела (ИМТ)  $20,3 \text{ кг/м}^2$ . Частота сердечных сокращений 71 в минуту, артериальное давление 110/80 мм рт. ст. Периферическая чувствительность на нижних конечностях (температурная, тактильная, болевая, вибрационная) сохранена. Офтальмологический осмотр не выявил патологических отклонений. При лабораторном обследовании не было выявлено изменений в общих анализах крови и мочи, биохимическом анализе крови, анализе мочи на микроальбуминурию. Уровень С-пептида был в пределах референсных значений. Был выявлен первичный гипотиреоз как проявление аутоиммунного тиреоидита (табл. 2).

| Таблица 2<br>Результаты лабораторных исследований пробанда И.<br>(семья 2) |          |                      |
|----------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------|
| Показатель                                                                 | Значение | Референсный диапазон |
| Глюкоза плазмы крови, ммоль/л                                              | 5,4      | 3,8-6,1              |
| HbA <sub>1c</sub> , %                                                      | 5,9      | 4,0-6,0              |
| Холестерин общий, ммоль/л                                                  | 5,2      | 3,7-5,2              |
| Триглицериды, ммоль/л                                                      | 1,19     | < 1,7                |
| Холестерин ЛПВП, ммоль/л                                                   | 1,82     | > 1,67               |
| Холестерин ЛПНП, ммоль/л                                                   | 2,9      | < 3,37               |
| С-пептид, нг/мл                                                            | 1,24     | 1,1-4,4              |
| ТТГ, мКМЕ/мл                                                               | 1,095    | 0,4-4,0              |
| Антитела к ТПО, МЕ/мл                                                      | 19,40    | 0-34                 |
| Креатинин, мкмоль/л                                                        | 81,4     | 53-97                |
| рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                                           | 86,44    | —                    |
| Суточная микроальбуминурия, мг/сут                                         | 0,373    | До 40                |

Учитывая наличие СД с дебютом в подростковом возрасте, сохранение нормального уровня С-пептида за весь период течения СД, отсутствие избыточного веса и явных клинических признаков инсулинорезистентности, отсутствие положительного эффекта от применения препаратов инсулина, склонность к гипогликемическим состояниям, отягощенный наследственный анамнез по СД, был проведен молекулярно-генетический анализ гена *HNF1A* (в ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России, г. Москва). В результате у пробанда был обнаружен ранее неописанный гетерозиготный вариант *c.682delG p.E228SfsX5*, патогенный. Матери и дяде пробанда по материнской линии планируется идентичное обследование.

После верификации типа СД пациентка была переведена на препараты СМ (гликлазид МВ 30 мг) с положительным эффектом (устранены эпизоды гипогликемии, достигнуты целевые показатели гликемии и HbA<sub>1c</sub>).

## Обсуждение

Развитие *HNF1A*-MODY обусловлено мутациями в гене ядерного фактора гепатоцитов 1-α (*HNF1A*), частота мутаций составляет до 62% от всех случаев MODY в Великобритании, до 5% в Корее, до 13,9% в Японии [8, 9]. Описано более 1200 вариантов гена *HNF1A*, включающих миссенс-, нонсенс-мутации, мутации сайтов сплайсинга, различные инсерции и делеции [6, 10]. Наблюдается наибольшее количество мутаций *HNF1A* в экзонах 2, 4 и наименьшее в экзонах 5 и 10 [11]. Ген кодирует белок HNF1α, который играет важную роль в процессе эмбрионального развития, влияя на рост эпителиальных клеток, клеток кишечника и их дифференцировку, являясь регулятором транскрипции ангиотензинпревращающего фермента 2 и обладая функцией подавления опухолевого роста. Ключевой характеристикой диабета *HNF1A* является нарушение стимулированной глюкозой секреции инсулина. Это происходит из-за снижения поглощения и метаболизма глюкозы β-клетками, что приводит к низким внутриклеточным уровням АТФ, что, в свою очередь, оставляет открытыми K<sup>+</sup>-АТФ-каналы, предотвращая деполяризацию и высвобождение инсулина. Ген *HNF1A* напрямую регулирует экспрессию белков натрийзависимых котранспортеров глюкозы 2-го типа, которые отвечают за реабсорбцию глюкозы в почках [12]. Интересно, что глюкозурия определялась у наблюдаемой нами пациентки А. и ее матери (семья 1), в то время как для представителей семьи 2 она не была характерна. В печени белок HNF1α регулирует биосинтез липопротеинов, в том числе аполипопротеинов, ферментов, синтезирующих холестерин, переносчиков желчных кислот [13]. Ген также ассоциирован с развитием ишемической болезни сердца, в том числе инфарктом миокарда, и с факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, включая дислипидемию [14]. Показано, что одной из причин развития дислипидемии при *HNF1A*-MODY является инактивирующая мутация в гене *HNF1A*, которая приводит к резкому снижению экспрессии мРНК PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexintype 9) [15]. В описанном нами случае у пациентки А. из семьи 1 дислипидемия выявлена в молодом возрасте, что является характерным признаком *HNF1A*-MODY.

В нашем наблюдении как в 1-й, так и во 2-й семье при оценке семейного анамнеза прослеживались случаи выявления СД у родственников 1-й и 2-й степени родства. Наличие родственников с СД в нескольких поколениях типично для *HNF1A*-MODY [6]. Сведения о других родственниках были недоступны. Безусловно, обращает на себя внимание выявление гестационного СД у родной сестры пробанда А. (семья 1), что, безусловно, подтверждает необходимость проведения молекулярно-генетического скрининга MODY. Матери и дяде пробанда И. по материнской линии (семья 2) планируется идентичное обследование.

Клиническая картина *HNF1A*-MODY вариабельна. Дебют обычно приходится на возраст до 25 лет с пиком диагностики заболевания в пубертатный период. Так и у наших пациенток за 1-2 года до клинически явной манифестации СД определялись нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе), а СД был диагностирован в 16 лет. Диабет *HNF1A* часто развивается внезапно с классическими гипергликемическими симптомами, такими как полиурия и полидипсия, поэтому его неправильно классифицируют как диабет 1 типа. Тем не менее нередко *HNF1A*-MODY является случайной диагностической находкой, выявляемой при обследовании по поводу умеренной гипергликемии или глюкозурии (как у пациентки А. из 1-й семьи). В обоих описанных случаях длительное время у пациенток отсутствовали специфические для СД жалобы, такие как полиурия, полидипсия, полифагия, изменения массы тела.

Пациенты с *HNF1A*-MODY имеют такой же риск развития диабетических микро- и макрососудистых осложнений, как и пациенты с СД 2 типа, и строгий гликемический контроль в сочетании с надлежащим лечением осложнений имеет решающее значение для хорошего прогноза. По данным проспективных наблюдений у пациентов с *HNF1A*-MODY могут развиваться классические диабетические осложнения с достаточно высокой частотой: ретинопатия – у 47% пациентов, нефропатия – у 19% и полинейропатия – у 4%, реже – макрососудистые, при нерегулярном лечении – острые гипергликемические осложнения [16]. Так и на примере наших пациенток мы видим спустя 10 лет от момента дебюта заболевания развитие диабетической полинейропатии. Зачастую у пациентов с *HNF1A*-MODY отмечается склонность к развитию гипогликемических состояний, особенно в начале терапии [17]. Так, у пациентки из 2-й семьи были выявлены эпизоды гипогликемии до 1,3 ммоль/л, в том числе и в ночное время, которые развивались в ответ на небольшие дозы препаратов инсулина как длительного, так и короткого действия. По современным представлениям пациенты с *HNF1A*-MODY нуждаются в постоянном соблюдении диеты и низких дозах сахароснижающих препаратов из группы препаратов сульфонилмочевины [18]. Отчетливая положительная динамика на фоне минимальных доз препаратов СМ в режиме монотерапии была отмечена у обеих пациенток и матери пробанда И.: устранены эпизоды гипогликемии, глюкозурия, достигнуты целевые показатели гликемии и HbA<sub>1c</sub>.

Окончательный диагноз *HNF1A*-MODY устанавливается на основании молекулярно-генетического обследования при обнаружении клинически значимых мутаций в гене *HNF1A*. Молекулярно-генетическое исследование позволяет верифицировать тип MODY, что обеспечивает адекватное ведение пациентов и позволяет провести генетическое консультирование семей [19-21].

Лечение пациентов с *HNF1A*-MODY включает диету с ограничением легкоусвояемых углеводов, умеренную физическую активность и при недостаточной компенсации – применение препаратов СМ в индивидуально подобранной, как правило, невысокой, дозе или инсулинотерапию, зачастую ограничивающуюся суточной потребностью в инсулине менее 0,5 ед/кг/сут [21]. Пациенты с *HNF1A*-MODY-диабетом имеют высокую чувствительность к препаратам СМ, превышающую соответствующий параметр пациентов с СД 2 типа в четыре раза [18]. Препараты СМ связываются с мембранным белком, тесно связанным с АТФ-зависимым калиевым каналом в  $\beta$ -клетке, тем самым закрывая канал. Развивающаяся вследствие этого деполяризация мембраны приводит к открытию кальциевого канала и увеличению внутриклеточной концентрации кальция, что и вызывает секрецию инсулина. Следовательно, применение СМ у пациентов с *HNF1A*-MODY позволяет стимулировать секрецию инсулина, несмотря на сниженную концентрацию АТФ в  $\beta$ -клетках. Препараты СМ рекомендуются в качестве терапии первой линии у пациентов с СД *HNF1A*. Однако лечение СМ имеет ограничения: СМ не обеспечивает устойчивого гликемического контроля у всех пациентов, часто требуется комбинированная сахароснижающая терапия; СМ значительно повышает риск развития гипогликемии и может привести к увеличению массы тела. Следует отметить, что вследствие высокой чувствительности к СМ в сочетании с нормальной или даже повышенной чувствительностью к инсулину терапия СМ эффективна для снижения гликемии, однако из-за глюкозозависимого механизма действия СМ часто ассоциируется с гипогликемией даже при использовании относительно низких доз. Безусловно, существует необходимость в исследованиях, изучающих эффективные сахароснижающие средства в качестве дополнения к лечению СМ, когда пациенты не имеют достаточного гликемического контроля, или исследующих альтернативные подходы к лечению, когда пациенты не достигают гликемических целей из-за рецидивирующей гипогликемии на фоне СМ. Недавние исследования показали эффективность в лечении пациентов с *HNF1A*-MODY агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (АргПП-1) [22]. В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании S. H. Østoft с соавт. в небольшой группе пациентов с MODY ( $n = 16$ , возраст 39 лет) было продемонстрировано, что терапия лираглутидом в течение 6 недель эффективно снижает уровень глюкозы крови натощак и постпрандиально с достоверно меньшей частотой легкой гипогликемии в сравнении с глимепиридом. При этом не было выявлено статистически значимых различий между лираглутидом и глимепиридом по уровню инсулина, был отмечен сопоставимый прирост уровня С-пептида в сравнении с исходным при обоих вариантах терапии. Глимепирид более значимо влиял на уровень глюкозы крови, что сопровождалось 10-кратным в сравнении с лираглутидом увеличением риска гипогликемии [22]. Также перспективным представляется подход комбинированной терапии СМ и препаратами группы АргПП-1. Так, продемонстрировано, что низкие дозы СМ в сочетании с введением глюкагоноподобного пептида 1-го типа и глюкозозависимого инсулиотропного пептида у носителей мутации *HNF1A* демонстрируют аддитивный эффект на секрецию инсулина [23].

Katra и соавт. описали успешное добавление глиптинов (вилдаглиптина и ситаглиптина) к терапии пациентов с *HNF1A*-MODY, которые получали комбинации инсулина с гликлазидом или инсулина с метформином [24]. Эта терапия была связана не только с улучшением гликемического контроля, но также с улучшением функции  $\beta$ -клеток. В недавнем рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании пациентов с *HNF1A*-MODY ( $n = 19$ , возраст  $43 \pm 14$  лет) была продемонстрирована эффективность добавления линаглиптина к терапии глимепиридом, не сопровождавшаяся ростом риска гипогликемии [25]. С осторожностью назначаются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, так как при мутации в гене *HNF1A* снижен почечный порог для глюкозы и назначение данного класса препаратов может вызвать дегидратацию и урогенитальную инфекцию [26].

## Заключение

Данное наблюдение показывает особенности течения СД, ассоциированного с гетерозиготной заменой в экзоне 4 гена *HNF1A*, а также с ранее неописанной мутацией *c.682delG*. Клинические случаи расширяют наши представления об одном из наиболее частых типов MODY, демонстрируют необходимость персонализированного подхода при проведении дифференциальной диагностики типа СД у лиц молодого возраста.

## Литература/References

1. Зубкова Н. А., Гιοева О. А., Тихонович Ю. В., Петров В. М., Васильев Е. В., Тимофеев А. В., Тюльпаков А. Н. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика случаев MODY1-3 в Российской Федерации, выявленных по результатам NGS // Проблемы эндокринологии. 2017; 63 (6): 369-378. [Zubkova N. A., Gioeva O. A., Tihonovich Ju. V., Petrov V. M., Vasil'ev E. V., Timofeev A. V., Tjul'pakov A. N. Klinicheskaja i molekularno-geneticheskaja harakteristika sluchaev MODY1-3 v Rossijskoj Federacii, vyjavlennyh po rezul'tatam NGS [Clinical and molecular genetic characteristics of MODY1-3 cases in the Russian Federation identified by NGS results] Problemy jendokrinologii. 2017; 63 (6): 369-378 (in Russ.).] DOI: 10.14341/probl2017636369-378.
2. Chambers C., Fouts A., Dong F., Colclough K., Wang Z., Batish S.D., Jaremko M., Ellard S., Hattersley A. T., Klingensmith G., Steck A. K. Characteristics of maturity onset diabetes of the young in a large diabetes center // Pediatric Diabetes. 2016; 17 (5): 360-367. DOI: 10.1111/pedi.12289.
3. Althari S., Gloyn A. L. When is it MODY? Challenges in the Interpretation of Sequence Variants in MODY Genes // Review Diabetes Study. 2015; 12 (3-4): 330-348. DOI: 10.1900/RDS.2015.12.330.
4. Зубкова Н. А., Гιοева О. А., Тихонович Ю. В., Петров В. М., Васильев Е. В., Тюльпаков А. Н., Дедов И. И. Персонализация коррекции нарушений углеводного обмена с учетом генотипа у пациентов с сахарным диабетом типа MODY, обусловленного мутациями в генах GCK, HNF1A, HNF4A // World Journal of Personalized Medicine. 2017; 1 (1): 40-48. [Zubkova N. A., Gioeva O. A., Tihonovich Ju. V., Petrov V. M., Vasil'ev E. V., Tjul'pakov A. N., Dedov I. I. Personalizacija korrekcii narushenij uglevodnogo obmena s uchetom genotipa u pacientov s saharnym diabetom tipa MODY, obuslovlennogo mutacijami v genah GCK, HNF1A, HNF4A [Personalization of the correction of carbohydrate metabolism disorders taking into account the genotype in patients with diabetes mellitus of the MODY type caused by mutations in the GCK, HNF1A, HNF4A genes] World Journal of Personalized Medicine. 2017; 1 (1): 40-48 (in Russ.).] DOI: 10.14341/wjpm9298.
5. Heuvel-Borsboom H., de Valk H. W., Losekoot M., Westerink J. Maturity onset diabetes of the young: Seek and you will find // Netherlands Journal of Medicine. 2016; 74 (5): 193-200.
6. Shields B. M., Hicks S., Shepherd M. H., Colclough K., Hattersley A. T., Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? // Diabetologia. 2010; 53 (12): 2504-2508. DOI: 10.1007/s00125-010-1799-4.
7. Valkovicova T., Skopkova M., Stanik J., Gasperikova D. Novel insights into genetics and clinics of the HNF1A-MODY // Endocrine regulations. 2019; 53 (2): 110-134. DOI: 10.2478/enr-2019-0013.
8. Hattersley A. T., Greeley S. A., Polak M., Rubio-Cabezas O., Njølstad P. R., Mlynarski W., Castano L., Carlsson A., Raile K., Chi D. V., Ellard S., Craig M. E. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: the diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents // Pediatric Diabetes. 2018; 19 (27): 47-63. DOI: 10.1111/pedi.12772.
9. Kavvoura F. K., Owen K. R. Maturity onset diabetes of the young: clinical characteristics, diagnosis and management // Pediatric Endocrinology Review. 2013; 10: 234-242.
10. Shields B. M., Shepherd M., Hudson M., McDonald T. J., Colclough K., Peters J., Knight B., Hyde C., Ellard S., Pearson E. R., Hattersley A. T. Population-Based Assessment of a Biomarker-Based Screening Pathway to Aid Diagnosis of Monogenic Diabetes in Young-Onset Patients // Diabetes Care. 2017; 40 (8): 1017-1025. DOI: 10.2337/dc17-0224.
11. Colclough K., Belling-Chantelot C., Saint-Martin C., Flanagan S. E., Ellard S. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha and 4 alpha in maturity-onset diabetes of the young and hyperinsulinemic hypoglycemia // Hum. Mutat. 2013; 34 (5): 669-685. <https://doi.org/10.1002/humu.22279>.
12. Patel K. A., Kettunen J., Laakso M., Stan?áková A., Laver T. W., Colclough K., Johnson M. B., Abramowicz M., Groop L., Miettinen P. J., Shepherd M. H., Flanagan S. E., Ellard S., Inagaki N., Hattersley A. T., Tuomi T., Cnop M., Weedon M. N. Heterozygous RFX6 protein truncating variants are associated with MODY with reduced penetrance // Nature Communications. 2017; 8 (1): 888. DOI: 10.1038/s41467-017-00895-9.
13. Wakil S. M., Muiya N. P., Tahir A. I., Al-Najai M., Baz B., Andres E., Mazhar N., Tassan N. A., Alshahid M., Meyer B. F., Dzimir N. A New Susceptibility Locus for Myocardial Infarction, Hypertension, Type 2 Diabetes Mellitus, and

- Dyslipidemia on Chromosome 12q24 // Disease Markers. 2014; 2014: 1-10. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/291419>.
14. Reiner A. P., Gross M. D., Carlson C. S., Bielinski S. J., Lange L. A., Fornage M., Jenny N. S., Walston J., Tracy R. P., Williams O. D., Jacobs D. R. Jr., Nickerson D. A. Common coding variants of the HNF1A gene are associated with multiple cardiovascular risk phenotypes in community-based samples of younger and older European-American adults: the coronary artery risk development in young adults study and the cardiovascular health study // Circulation: Cardiovascular Genetics. 2009; 2 (3): 244-254. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.108.839506.
  15. Dong B., Wu M., Li H., Kraemer F. B., Adeli K., Seidah N. G., Park S. W., Liu J. Strong induction of PCSK9 gene expression through HNF1 and SREBP2: mechanism for the resistance to LDL-cholesterol lowering effect of statins in dyslipidemic hamsters // Journal of Lipid Research. 2010; 51: 1486-1495. DOI: 10.1194/jlr.M003566.
  16. Anik A., Catl G., Abac A., Bober E. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update // Journal Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2015; 28 (3-4): 251-63. DOI: 10.1515/jpem-2014-0384.
  17. Østoft S. H. Incretin hormones and maturity onset diabetes of the young-pathophysiological implications and anti-diabetic treatment potential // Danish Medical Journal. 2015; 62 (9). Pii: B4860.
  18. Lachance C. H. Practical Aspects of Monogenic Diabetes: A Clinical Point of View // Canadian Journal of Diabetes. 2016; 40: 368-375. DOI: 10.1016/j.jcjd.2015.11.004.
  19. Воевода М. И., Иванова А. А., Шахтштейнер Е. В., Овсянникова А. К., Михайлова С. В., Астракова К. С., Воевода С. М., Рымар О. Д. Молекулярная генетика зрелого диабета у молодых // Терапевтический архив. 2016; 88 (4): 117-124. [Voevoda M. I., Ivanova A. A., Shahtshnejder E. V., Ovsjannikova A. K., Mihajlova S. V., Astrakova K. S., Voevoda S. M., Rymar O. D. Molekuljarnaja genetika zrelogo diabeta u molodyh [Molecular genetics of mature diabetes in young people] Terapevticheskij arhiv. 2016; 88 (4): 117-124 (in Russ.).] DOI: 10.17116/terarkh2016884117-124.
  20. Pihoker C., Gilliam M. K., Ellard S., Ellard S., Dabelea., Davis C., Dolan L. M., Greenbaum C. J., Imperatore G., Lawrence J. M., Marcovina S. M., Mayer-Davis E., Rodriguez B. L., Steck A. K., Williams D. E., Hattersley A. T. Prevalence, Characteristics and Clinical Diagnosis of Maturity Onset Diabetes of the Young Due to Mutations in HNF1A, HNF4A, and Glucokinase: Results From the SEARCH for Diabetes in Youth // Journal Clinical Endocrinology Metabolism. 2013; 98: 4055-62. DOI: 10.1210/jc.2013-1279.
  21. Ovsyannikova A. K., Rymar O. D., Ivanoshchuk D. E., Mikhailova S., Shakhshneider E., Orlov P., Malakhina E., Voevoda M. A Case of Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY3) in a Family with a Novel HNF1A Gene Mutation in Five Generations // Diabetes Therapy. 2018; 9 (1): 413-420. DOI: 10.1007/s13300-017-0350-8.
  22. Østoft S. H., Bagger J. I., Hansen T., Pedersen O., Faber J., Holst J. J., Knop F. K., Vilsbøll T. Glucose-lowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist: A double-blind, randomized, crossover trial // Diabetes Care. 2014; 37: 1797-1805. DOI: 10.2337/dc13-3007.
  23. Christensen A. S., Hædersdal S., Storgaard H., et al. GIP and GLP-1 Potentiate Sulfonylurea-Induced Insulin Secretion in Hepatocyte Nuclear Factor 1α Mutation Carriers // Diabetes. 2020; 69 (9): 1989-2002. DOI: 10.2337/db20-0074.
  24. Kutra B., Klupa T., Skupien J., Szopa M., Nowak N., Borowiec M., Kozek E., Malecki M. T. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors are efficient adjunct therapy in HNF1A maturity-onset diabetes of the young patients — report of two cases // Diabetes Technology Therapeutics. 2010; 12 (4): 3133-16. DOI: 10.1089/dia.2009.0159.
  25. Christensen A. S., Hædersdal S., Støy J., et al. Efficacy and Safety of Glimepiride With or Without Linagliptin Treatment in Patients With HNF1A Diabetes (Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 3): A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Crossover Trial (GLIMLINA) // Diabetes Care. 2020; 43 (9): 2025-2033. DOI: 10.2337/dc20-0408.
  26. Stride A., Ellard S., Clark P., Shakespeare L., Salzmänn M., Shepherd M., Hattersley A. T. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1α mutation carriers // Diabetes Care. 2005; 28: 1751-1756. DOI: 10.2337/diacare.28.7.1751.

---

**А. А. Баранова\***

**И. В. Друк\*,<sup>1</sup>**, доктор медицинских наук

**А. К. Овсянникова\*\*, кандидат медицинских наук**

**\* ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия**

**\*\* НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия**

<sup>1</sup> Контактная информация: [drukinna@yandex.ru](mailto:drukinna@yandex.ru)

---

Описание клинических случаев семейной формы сахарного диабета HNF1A-MODY/ А. А. Баранова, И. В. Друк, А. К. Овсянникова 35

Для цитирования: Баранова А. А., Друк И. В., Овсянникова А. К. Описание клинических случаев семейной формы сахарного диабета HNF1A-MODY // Лечащий Врач. 2020; 12 (23): 35-40. DOI: 10.26295/OS.2020.13.48.008

Теги: гипергликемия, молодые пациенты, семейный анамнез

---

